BEST AVAILABLE COPY

04 3

12

14



• Veröffentlichungsnummer:

0 286 813 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

- (1) Anmeldenummer: 88102971.4
- 2 Anmeldetag: 29.02.88

(5) Int. CI.⁴ C07K 5/02 , C07D 403/12 , C07D 239/92 , A61K 37/64 , A61K 31/395 , //(C07D403/12, 239:00,233:00)

Die Bezeichnung der Erfindung wurde geändert (Richtlinien für die Prüfung im EPA, A-III. 7.3).

- Priorität: 12.03.87 DE 3707879 02.07.87 DE 3721855
- (4) Veröffentlichungstag der Anmeldung: 19.10.88 Patentblatt 88/42
- Benannte Vertragsstaaten:
 AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE

- Anmelder: Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung Frankfurter Strasse 250 D-6100 Darmstadt(DE)
- © Erfinder: Gante, Joachim, Dr.
 Stormstrasse 4
 D-6100 Darmstadt 12(DE)
 Erfinder: Raddatz, Peter, Dr.
 Grafenstrasse 37
 D-6100 Darmstadt(DE)
 Erfinder: Sombroek, Johannes, Dr.
 Robert-Koch-Strasse 32
 D-6100 Darmstadt 13(DE)
 Erfinder: Schmitges, Claus-J., Dr.
 Karolinger Strasse 5
 D-6114 Gross-Umstadt(DE)

Erfinder: Minck, Klaus Otto, Dr.

D-6105 Ober-Ramstadt(DE)

Büchestrasse 8

- Penin inhibierende Aminosäurederivate.
- Neue Aminosäurederivate der Formel I

X-Z-NR2-CHR3-CR4-(CHR5),-CO-E-NR6-D

€V worin

X, Z, R²,R³, R⁴, R⁵, E, R⁶, D und n die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

sowie ihre Salze hemmen die Aktivität des men-Schlichen Plasmarenins.

<u>Б</u>

88/39

DE 3721 855

Aminosäurederivate

Die Erfindung betrifft neue Aminosäurederivate der Formel I

X-Z-NR2-CHR3-CR4-(CHR5),-CO-E-NR6-D

worin

X H, $R^1-O-C_mH_{2m}-CO-$, $R^1-C_mH_{2m}-O-CO-$, $R^1-C_mH_{2m}-CO-$, $R^1-C_mH_{2m}-(T)_k-C_rH_{2r}-L (R^1-C_mH_{2m}-(T)_k-C_rH_{2r}-CO-$,

Z 0 bis 4 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Abu, Ada, Ala, \(\theta\)la, Arg, Asn, Asp, Bia, Cal, Dab, Gln, Glu, Gly, His, N(im)-Alkyl-His, Ile, Leu, tert.-Leu, Lys, Met, \(\alpha\)Nal, Nbg, Nle, Orn, Phe, Pro, Ser, Thr, Tic, Trp, Tyr und Val.

E 0 bis 2 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Abu, Ala, Cal, His, Ile, Leu. Met. Nle. Phe, Trp. Tyr und Val.

D -CH₂-CHOH-CH₂OH, -C₂H_{2z}-SO₂-R¹⁴, einen durch eine oder zwei R¹⁴-SO₂-Gruppen oder eine R¹⁴-CO-Gruppe oder eine (R¹⁴)₂-PO-Gruppe und gegebenenfalls zusätzlich durch ein Hal-Alom substituierten Phenyl-C_yH_{2y}-, Furyl-C_yH_{2y}-, Thienyl-C_yH_{2y}-oder Pyridyl-C_yH_{2y}-Rest oder

R1, R3, R7 und RE

jeweils H. A. Ar. Ar-alkyl, Het. Het-alkyl, unsubstituientes oder ein-oder mehrlach durch A. AO und/oder Hal substituientes Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Cycloalkylalkyl mit 4-11 C-Atomen, Bicycloalkyl oder Tricycloalkyl mit jeweils 7-14 C-Atomen, Bicycloalkylalkyl oder Tricycloalkylalkyl mit jeweils 8-18 C-Atomen.

R², R⁵ und R⁶ jeweils H oder A,

R' (H, OH), (H, NH2) oder = O.

Rº H, NH2, NHA oder NA2.

R¹⁰, R¹¹, R¹² und R¹³
jeweils H. Hal, OH, OA, NH₂, SH, SA, SO₂NH₂, CF₃, CN, COOH oder COOA,

R¹⁴ OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NHCycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, N(Cycloalkyl)₂ mit 6-14 C-Atomen, Pyrrolidino, Piperidino, Hexahydroazepino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperazino, N-A-Piperazino, NHAr oder NHHet,

L CH oder N.

T O. S. NH oder NA.

n 1 oder 2,

m. p. r und t jeweils 0, 1, 2, 3, 4 oder 5,

x 0 oder 1.

20

y 0, 1 oder 2.

25 z 2, 3, 4, 5 oder 6

Ar unsubstituiertes oder ein-oder mehrfach durch A. AO, Hal, CF₃, OH, H₂NSO₂ und oder NH₂ substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl,

Het einen gesättigten oder ungesättigten 5oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest mit 1-4 N-,
O-und/oder S-Atomen, der mit einem Benzolring
kondensiert und/oder ein-oder mehrfach durch A,
AO, Hal, CF₁, HO, O₂N, Carbonylsauerstoff, H₂N,
HAN, A₂N, AcNH, AS, ASO, ASO₂, HOOC, AOOC,
CN, H₂NCO, H₂NSO₂, ASO₂NH, Ar, Ar-alkenyl, Hydroxyalkyl und/oder Aminoalkyl mit jeweils 1-8 CAtomen substituiert sein kann und/oder dessen Nund/oder S-Heteroatome auch oxydiert sein können,

Hal F, Cl, Br oder J.

Ac A-CO-, Ar-CO-oder A-NH-CO-,

-alkyl- eine Alkylengruppe mit 1-4 C-Atomen und

A Alkyl mit 1-8 C-Atomen bedeuten,

worin ferner an Stelle einer oder mehrerer -NH-CO-Gruppen auch eine oder mehrere -NA-CO-Gruppen stehen können.

anwie deteit Salzo -

Ähnliche Verbundungen sind aus der EP-A-77026 bekannt

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschalten aufzeifinden, insbesondere selche, die zur Herstellung von Arzeimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Fermal 1 und ihre Salze sehr wertvolle Eigenschaften besitzen. Vor allem hemmen sie die Aktivität des menschlichen Plasmarenins. Diese Wirkung kann z. B. nach der Methode von E. Eyhrquist et. al., Clin Chem. 22, 250-256 (1976), nachgewiesen werden. Bemerkenswert ist, daß diese Verbindungen sehr spezitische Hemmer des Renins sind, für die Hemmung anderer Aspartylproteinasen (z. B. Papsin und Kathapsin D) sind in der Regel wesentlich höhere Konzentrationen dieser Verbindungen notwendig.

Die Verbindungen können als Arzneimittelwirkstofte in der Human-und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Prophylase und zur
Behandlung von Herz-, Kreistaut-und Gefäßkrankheiten, vor allem von Hypertonie, Herzinsuffizierizund Hyperaldosteronismus. Außerdem können die
Verbindungen zu diagnöstischen Zwecken verwendet werden, um bei Patienten mit Hypertonie oder
Hyperaldosteronismus den möglichen Beitrag der
Reninaktivität zur Aufrechterhaltung des pathologischen Zustands zu bestimmen

Die vor-und nachstehend aufgeführten Abkürzungen von Ammosäurersten stehen für die Reste :NR-R'-CO-, in der Regel -NH-CHR-CO-(worm R, Ef und R' die für jede Ammosäure bekannte spezitische Bedeutung haben) folgender Ammosäuren:

Abu 2-Ammobuttershore

Ada 3-Adamantylalanin

Ala Alanin

AAla 3-Alanm

Aig Aiginin

Asn Asparagin

Asp Asparaginsácio

Bia 3-(2-Bonzimidazov) (1-alanii

Cal 3-Cyclohexylatanin

Dab 2.4-Diaminobuttersaure

Gin Glotamon

Glu Glutaminsame

Gly Glycin

His Historie

QimhalkyEHis in Fector S-Stationg des Impazonings duch A substituertes Historia

lle Isoleoon

Lau Lewin

text (Lease - text (Leasen))

tys tysm

Mot Mothionin

«Nat «-Naphthylalanin

#Nat #-Naphthylalanin

Nbg (2-Norbornyl)-glycin

NIo Norloucin

N-Mo-His N-Mothyl-histidin

N-Mo-Pho N-Methyl-phonylalanin

Om Omthin

Pho Phenylalanin

Pro Prolin

Sor Sorio

The Throonin

Tic Totrahydroisochinolin-1-carbonsäure

Tip Tryptophan

is Tyr Tyrosin

Val Valin

Forner bodoutet nachstehend:

20 BOC fort-Butoxycarbonyl

mir-BOM Benzyloxymethyl in 1-Stellung des

lmidazəlings

GBZ Benzyloxycarbonyl

DNP 2:4-Dinitrophenyl

imi-DNP 2.4-Dinitrophonyl in 1-Stellung dos

Imidazolings

ETNC N-Ethylcarbamovi

ETOC Ethoxycarbonyl

FMOC 9-Fluorenylmethoxycarbonyl

IPNC N-Isopropylearbamoyl

IPOC Isopropoxycarbonyl

MC Morpholinocarbonyl

OMo Mothyloster

OEI Ethylester

PBB 4-Phenyl-2-benzylbutyryl

POA Phonoxyacetyl

DCCI Dicyclohexylcarbodiimid

HOBI I-Hydroxybanzotnazol.

Solein die verstehend genannten Aminosäuren in mehreren enannemeren Formen auftreten können, so sind ver-und nachstehend, z. B. als Bestandteil der Verbindungen der Formet I, alle diese Formen und auch ihre Gemische (z. B. die DE-Formen eingeschlossen. Die E-Formen sind bevorzugt. Solein nachstehend einzelne Verbindungen aufgeführt sind, so beziehen sich die Abkürzungen dieser Aminosäuren jeweils auf die E-Form, solem micht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung eines Aminosäurederivats der Formet I sowie von seinen Satzen, dedurch gekennzeichnet, daß man es aus einem seiner funkhoneilen Derivate durch Behandeln mit einem solvolvsierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

over auf man eine Carbonsäure der Formei II

٠.٠

×

20

35

X-G'-OH II

worin G1

- (a) Z1.
- (b) Z.
- (c) Z-W.
- (d) Z-W-E'.
- (e) Z-W-E und

W -NR7-CHR3-CR4-(CHR5),-CO-bedeuten

mit einer Aminoverbindung der Formel III

H-G2 III

worin

G²

- (a) -Z2-W-E-NR6-D.
- (b) -W-E-NR6-D.
- (c) -E-NR6-D.
- (d) -E2-NR6-D.
- (e) -NR⁶-D, E¹ + E² zusammen E und

Z1 + Z2 zusammen Z bedeuten

umsetzt.

und daß man gegebenenfalls in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Aminound/oder Hydroxygruppe durch Behandeln mit solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mitteln in Freiheit setzt und/oder zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, R* = (H, OH) oder (H, NH₂), ein Aminoketosäurederivat der Formel I, R* = 0, reduziert oder reduktiv aminiert und/oder einen Rest D durch Behandeln mit veresternden, solvolysierenden oder reduzierenden Mitteln in einen anderen Rest D umwandelt und/oder eine Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

Vor-und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter X, Z, E, D, R¹ bis R¹⁴, L, T, m, n, p, r, t, x, y, z, Ar, Het, Hal, Ac, A, G¹, G², E⁻, E², Z¹, Z² und W die bei den Formeln I, II oder III angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

In den vorstehenden Formeln hat A 1 - 8, vorzugsweise 1,2.3 oder 4 C-Alome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, terner auch Pentyl, 1-, 2-oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2-oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3-oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3-oder 3,3-Dimethylbutyl, 1-oder 2-Ethylbutyl, 1-

Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1.1.2-oder 1.2.2-Trimethylpropyl, Heptyl, Octyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, aber auch z. B. 1-, 2-oder 3-Methylcyclopentyl, 1-, 2-, 3-oder 4-Methylcyclohexyl.

Dementsprechend bedeutet Cycloalkyl-alkyl vorzugsweise Cyclopropylmethyl, 2-Cyclopropylethyl, Cyclobutylmethyl, 2-Cyclobutylethyl, Cyclopentylmethyl, 2-Cyclohexylmethyl, Cyclohexylmethyl, 2-Cyclohexylethyl, aber auch z. B. 1-, 2-oder 3-Methylcyclopentylmethyl, 1-, 2-, 3-oder 4-Methylcyclohexylmethyl.

Bicycloalkyl bedeutet vorzugsweise 1-oder 2-Dekalyl. 2-Bicyclo[2.2,1]heptyl oder 6,6-Dimethyl-2bicyclo[3,1,1]heptyl.

Tricycloalkyl bedeutet vorzugsweise 1-Adamantyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, CI oder Br, aber auch J.

Ac bedeutet vorzugsweise A-CO-wie Acetyl, Propionyl oder Butyryl, Ar-CO-wie Benzoyl, o-, moder p-Methoxybenzoyl oder 3.4-Dimethoxybenzoyl, A-NH-CO-wie N-Methyl-oder N-Ethylcarbamoyl.

Ar bedeutet vorzugsweise Phenyl, ferner bevorzugt o-, m-oder p-Tolyl, o-, m-oder p-Ethylphenyl, o-, m-oder p-Methoxyphenyl, o-, m-oder p-Fluorphenyl, o-, m-oder p-Chlorphenyl, o-, m-oder p-Bromphenyl, o-, m-oder p-Jodphenyl, o-, m-oder p-Trilluormethylphenyl, o-, m-oder p-Hydroxyphenyl, o-, m-oder p-Sulfamoylphenyl, 2.3-, 2.4-, 2.5-, 2.6-, 3.4-oder 3.5-Dimethoxyphenyl, 3.4.5-Trimethoxyphenyl, o-, m-oder p-Aminophenyl, 1-oder 2-Naphthyl.

Dementsprechend bedeutet Ar-alkyl vorzugsweise Benzyl, 1-oder 2-Phenylethyl, o-, m-oder p-Methylbenzyl, 1-oder 2-o-, -m-oder -p-Tolylethyl, o-, m-oder p-Ethylbenzyl, 1-oder 2-o-, -m-oder -p-Ethylphenylethyl, o-, m-oder p-Methoxybenzyl, 1oder 2-o-, -m-oder -p-Methoxyphenylethyl, o-, moder p-Fluorbenzyl, 1-oder 2-o-, -m-oder -p-Fluorphenylethyl, o-, m-oder p-Chlorbenzyl, 1-oder 2-o-, -m-oder -p-Chlorphenylethyl, o-, m-oder p-Brombenzyl, 1-oder 2-o-, -m-oder -p-Bromphenylethyl, o-, m-oder p-Jodbenzyl, 1-oder 2-o-, -m-oder -p-Jodphenylethyl, o., m-oder p-Trifluormethylbenzyl, o-, m-oder p-Hydroxybenzyl, 2.3-, 2.4-, 2.5-, 2.6-, 3,4-oder 3,5-Dimethoxybenzyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyl, o-, m-oder p-Aminobenzyl, 1-oder 2-Naphthylmethyl.

Het ist vorzugsweise 2-oder 3-Furyl, 2-oder 3-Thienyl, 1-, 2-oder 3-Pyrryl, 1-, 2-, 4-oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4-oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4-oder 5-Oxazolyl, 3-, 4-oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4-oder 5-Thiazolyl, 3-, 4-oder 5-Isothiazolyl, 2-, 3-oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5-oder 6-Pyrimidyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4-oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3-oder -5-

yl. 1-oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4-oder -5-yl. 1.2.4-Oxadiazol-3-oder -5-yl. 1.3.4-Thiadiazol-2oder -5-yl, 1.2.4-Thiadiazol-3-oder -5-yl, 2.1.5-Thiadiazol-3-oder -4-yl, 2-, 3-, 4-, 5-oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3-oder 4-4H-Thiopyranyl, 3-oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6 oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-oder 7-Isoindolyl, 1-, 2-, 4-oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-. 5-. 6-oder 7-Benzopyrazolyl. 2-, 4-, 5-, 6-oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6-oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6-oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl. 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-oder 8-Isochinolyl, 1-, 2-, 3-, 4-oder 9-Carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-oder 9-Acridinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-oder 8-Chinazolyl. Die heterocyclischen Reste konnen auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4-oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, 5-luryl, Tetrahydro-2-oder -3-furyl, Tetrahydro-2-oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4-oder -5-pyrryl, 2.5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4oder -5-pyrryl, 1-, 2-oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-. -2-oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4-oder 5-pyrazolyl, 2.5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4-oder 5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3-, oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3-oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-oder -6-pyridyl, 1,2,3,6-Tetrahydro-1-. -2-. -3-, -4-, -5-oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3-oder 4-Piperidinyl, 2-, 3-oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3-oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1.3-Dioxan-2-, -4-oder -5-yl, Hexahydro-1-. -3-oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4-oder -5-pyrimidyl, 1-. 2-oder 3-Piperazinyl, 1.2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-, oder -8chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-oder 8-isochinolyl.

Die heterocyclischen Reste können auch wie angegeben substituiert sein. Het kann also bevorzugt auch bedeuten: 2-Amino-4-thiazolyt, 4-Carboxy-2-thiazolyl, 4-Carbamoyl-2-thiazolyl, 4-(2-Aminoethyl)-2-thiazolyl, 2-Amino-5,6-dimethyl-3pyrazinyl, 4-Carbamoylpiperidino, lerner z. B. 3-, 4oder 5-Methyl-2-furyl, 2-, 4-oder 5-Methyl-3-furyl, 2,4-Dimethyl-3-furyl, 5-Nitro-2-furyl, 5-Styryl-2-furyl, 3-, 4-oder 5-Methyl-2-thienyl, 2-, 4-oder 5-Methyl-3-thienyl, 3-Methyl-5-tert,-butyl-2-thienyl, 5-Chlor-2thienyl, 5-Phenyl-2-oder -3-thienyl, 1-, 3-, 4-oder 5-Methyl-2-pyrryl, 1-Methyl-4-oder -5-nitro-2-pyrryl, 3.5-Dimethyl-4-ethyl-2-pyrryi. 4-Methyl-5-pyrazolyl. 5-Methyl-3-isoxazolyl, 3.4-Dimethyl-5-isoxazolyl, 4oder 5-Methyl-2-thiazolyl, 2-oder 5-Methyl-4-thiazolyl, 2-oder 4-Methyl-5-thiazolyl, 2.4-Dimethyl-5-thiazolyl, 3-, 4-, 5-oder 6-Mathyl-2-pyridyl, 2-, 4-, 5oder 6-Methyl-3-pyridyl, 2-oder 3-Methyl-4-pyridyl, 3-, 4-. 5-oder 6-Chlor-2-pyridyl, 2-, 4-, 5-oder 6Chlor-3-pyridyl. 2-cder 3-Chlor-4-pyridyl. 2.6-Dichlorpyridyl. 2-Hydroxy-3-. -4-. -5-oder -6-pyridyl (= 1H-2-Pyridon-3-. -4-. -5-oder -6-yl). 5-Phenyl-1H-2-pyridon-3-yl. 5-p-Methoxyphenyl-1H-2-pyridon-3-yl. 2-Methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-pyridyl. 2-Hydroxy-4-zmino-6-methyl-3-pyridyl. 3-N'-Methylu-reido-1H-4-pyridon-5-yl. 4-Methyl-2-pyrimidyl. 4.6-Dimethyl-2-pyrimidyl. 2-. 5-oder 6-Methyl-4-pyrimidyl. 2-6-Dimethyl-4-pyrimidyl. 2-6-Dihydroxy-4-pyrimidyl. 5-Chlor-2-methyl-4-pyrimidyl. 2-Methyl-4-amino-5-pyrimidyl. 3-Methyl-2-benzofuryl. 2-Ethyl-3-benzofuryl. 7-Methyl-2-benzothienyl. 1-. 2-. 4-. 5-. 6-oder 7-Methyl-3-indolyl. 1-Methyl-5-oder -6-benzimidazolyl. 1-Ethyl-5-oder -6-benzimidazolyl. 3-. 4-. 5-. 6-. 7-oder 8-Hydroxy-2-chinolyl.

R¹ und R² bedeuten vorzugsweise A, insbesondere Methyl. Ethyl. Propyl, Isopropyl. Butyl, Isobutyl oder tert. Butyl. weiterhin vorzugsweise Cyclopropyl. Cyclopentyl. Cyclohexyl, Phenyl. Benzyl, Pyrrolidino, Piperidino oder Morpholino.

 ${\sf R^2.\ R^5}$ und ${\sf R^6}$ bedeuten vorzugsweise H oder Methyl, ferner Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Isobutyl.

R³ bedeutet vorzugsweise Cyclohexylmethyl, lerner bevorzugt A. insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, Pentyl, Isopentyl (3-Methylbutyl) oder 2-Methylbutyl, Phenyl, Benzyl, p-Chlorbenzyl, 2-Cyclohexylethyl, Bicyclo[2,2,1]heptyl-2-methyl, oder 6,6-Dimethylbicyclo[3,1,1]heptyl-2-methyl.

R' ist vorzugsweise (H, OH).

R⁸ ist vorzugsweise Isopropyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder Benzyl, Ierner bevorzugt H. Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Cyclohexylmethyl,

Rº ist vorzugsweise Hoder NH2.

R10 und R13 sind vorzugsweise H.

R" ist vorzugsweise H oder SO₂NH₂.

R12 ist vorzugsweise H oder CI.

R¹⁴ ist vorzugsweise NH₂, NHCH₂. N(CH₃)₂, terner bevorzugt 2-Thiazolylamino, 3-Isoxazolylamino, 5-Methyl-3-isoxazolylamino, 3,4-Dimethyl-5-isoxazolylamino, 2-Pyrimidylamino, 4-Methyl-2-pyrimidylamino, 4.6-Dimethyl-2-pyrimidylamino oder 2,6-Dimethyl-4-pyrimidylamino.

L ist vorzugsweise CH.

T ist vorzugsweise O oder S.

Die Parameter m, p, r und t sind vorzugsweise 0, 1 oder 2; n ist vorzugsweise 1; x ist vorzugsweise 0; y ist vorzugsweise 0 oder 1; z ist vorzugsweise 2.

X bedeutet vorzugsweise H. ROA. Manager in visual state in vis

4-phenylbutyryi. 2-oder 3-o-, -m-oder -p-Fluorphenylpropionyl. 2-oder 3-o-, -m-oder -p-Cnlorphenylpropionyl. Cycloalkylalkanoyl wie Cyclohexylacetyl. 2-oder 3-Cyclohexylpropionyl. N-Alkylcarbamoyl wie ETNC oder IPNC, MC. Besonders bevorzugte Reste X sind BOC und MC, weiterhin ETOC, IPOC, ETNC, IPNC und PBB, ferner H, POA, 4-Phenylbutyryl, 2-Benzyl-3-phenylpropionyl. 2-(2-Phenylethyl)-4-phenylbutyryl, 2-(2-Naphthylmethyl)-4-phenylbutyryl und CBZ. Eine weitere Gruppe besonders bevorzugter Reste X entspricht der Formel R⁰-CH(CH₂C₆H₅)-CO-, worin R⁰ Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Alkyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils 1-8 C-Atomen bedeutet.

Z bedeutet vorzugsweise 2. aber auch 0 oder 1, weiterhin 3 oder 4 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste, insbesondere eine der Gruppen Gly, His, Phe-Gly, Phe-His, Pro-Phe-His oder His-Pro-Phe-His, ferner bevorzugt eine der Gruppen Abu, Ada, Asn, Bia, Cal, Gln, N-(im)-Methyl-His, Leu, aNal, &Nal, Nie, Phe. Trp. Tyr. Abu-His, Ada-His, Ala-His, Ala-Phe, Arg-His, Asn-His, Bia-His, Cal-His, Dab-His, Glu-His, Gly-His, His-His, Ile-His, Leu-His, tert.-Leu-His, Lys-His, Met-His, aNal-His, BNal-His, Nbg-His, Nle-His, (N-Me-His)-His, (N-Me-Phe)-His, Orn-His. Phe-Abu. Phe-Ada, Phe-Ala, Phe-Arg, Phe-Asn, Phe-Bia, Phe-Cal, Phe-Dab, Phe-Gln, Phe-Glu, Phe-(N-im-Methyl-His), Phe-Ile, Phe-Leu, Phe-tert,-Leu, Phe-Lvs. Phe-Met. Phe-a-Nal, Phe-BNal, Phe-Nbg, Phe-NIe. Phe-(N-Me-His), Phe-(N-Me-Phe), Phe-Orn, Phe-Phe, Phe-Pro, Phe-Ser, Phe-Thr, Phe-Tic, Phe-Trp. Phe-Tyr. Phe-Val. Pro-His. Ser-His. Thr-His. Tic-His, Trp-His, Tyr-His, Val-His, lerner Ada-Phe-His. Pro-Ala-His, Pro-Ala-Phe, Pro-Phe-Ala, Pro-Phe-Phe, His-Pro-Ala-His, His-Pro-Ala-Phe, His-Pro-Phe-Ala, His-Pro-Phe-Phe, weiterhin Pro-Abu-His. Pro-Ada-His. Pro-Arg-His. Pro-Asn-His. Pro-Bia-His, Pro-Dab-His, Pro-Glu-His, Pro-His-His, Prolle-His, Pro-Leu-His, Pro-tert.-Leu-His, Pro-Lys-His, Pro-Met-His, Pro-Nbg-His, Pro-Nie-His, Pro-(N-Me-His)-His. Pro-(N-Me-Phe)-His. Pro-Orn-His. Pro-Phe-Abu, Pro-Phe-Ada, Pro-Phe-Arg, Pro-Phe-Asn. Pro-Phe-Bia, Pro-Phe-Dab, Pro-Phe-Gln, Pro-Phe-Glu, Pro-Phe-(N-im-Methyl-His), Pro-Phe-Ile, Pro-Phe-Leu, Pro-Phe-tert.-Leu, Pro-Phe-Lys, Pro-Phe-Met. Pro-Phe-Nbg, Pro-Phe-Nle. Pro-Phe-(N-Me-His), Pro-Phe-(N-Me-Phe), Pro-Phe-Orn, Pro-Phe-Pro. Pro-Phe-Ser, Pro-Phe-Thr, Pro-Phe-Tic, Pro-Phe-Trp. Pro-Phe-Tyr. Pro-Phe-Val. Pro-Pro-His. Pro-Ser-His, Pro-Thr-His, Pro-Tic-His, Pro-Trp-His, Pro-Tyr-His, Pro-Val-His, His-Pro-Abu-His, His-Pro-Ada-His, His-Pro-Arg-His, His-Pro-Asn-His, His-Pro-Bia-His, His-Pro-Dab-His, His-Pro-Glu-His, His-Pro-His-His. His-Pro-lle-His. His-Pro-Leu-His. His-Protert.-Leu-His, His-Pro-Lys-His, His-Pro-Me:-His, His-Pro-Nba-His, His-Pro-Nle-His, His-Pro-(N-Me-His)-His. His-Pro-(N-Me-Phe)-His. His-Pro-Orn-His. HisPro-Phe-Adu, His-Pro-Phe-Ada, His-Pro-Phe-Arg, His-Pro-Phe-Asn, His-Pro-Phe-Bia, His-Pro-Phe-Dab, His-Pro-Phe-Gln, His-Pro-Phe-Glu, His-Pro-Phe-Che, His-Pro-Phe-Ile, His-Pro-Phe-Leu, His-Pro-Phe-Ile, His-Pro-Phe-Leu, His-Pro-Phe-Leu, His-Pro-Phe-Nbg, His-Pro-Phe-Nie, His-Pro-Phe-Nie, His-Pro-Phe-Nie, His-Pro-Phe-Orn, His-Pro-Phe-Pro, His-Pro-Phe-Tic, His-Pro-Phe-Trp, His-Pro-Phe-Tic, His-Pro-Phe-Trp, His-Pro-Phe-Val, His-Pro-Phe-His, His-Pro-Phe-His, His-Pro-Tic-His, His-Pro-Tic-His, His-Pro-Tic-His, His-Pro-Tic-His, His-Pro-Val-His, His-Pro-Va

Falls X eine der Gruppen R°-CH(CH₂C₆H₅)-CO-bedeutet, ist Z vorzugsweise Gly oder His.

E ist vorzugsweise abwesend oder bedeutet vorzugsweise IIe oder Leu. Ierner bevorzugt Abu. Cal. Met oder Nie.

D ist vorzugsweise -CH2-CH0H-CH2OH, -- $(CH_2)_2SO_2NH_2$, -o-, -m-oder insbesondere -p-C $_1H_4-SO_2NH_2$, -o-, -m-oder insbesondere -p-C $_2H_4-SO_2NH_2$, -o-, -m-oder insbesondere -p-C $_3H_4-SO_2NHCH_3$, -o-, -m-oder insbesondere -p-C $_3H_4-SO_3NHCH_3$, -

Die Gruppe W bedeutet vorzugsweise -NH-CHR2-CHOH-CH2-CO-, insbesondere -NH-CH-(Cyclohexylmethyl)-CHOH-CH2-CO-("AHCP". abgeleitet von 4-Amino-3-hydroxy-5-cyclohexylpentansäure), ferner -NH-CH(CH2CH2-Cyclohexyl)-CHOH-CH2-CO-("AHCH"; abgeleitet von 4-Amino-3-hydroxy-6-cyclohexyl-hexansäure), -NH-CH-(IsobutyI)-CHOH-CH2-CO-("Sta"; abgeleitet von oder -NH-CH(Benzyl)-CHOH-CH2-CO ("AHPP", abgeleitet von 4-Amino-3-hydroxy-5-phenylpentansäure). Die Gruppe W bedeutet ferner bevorzugt -NH-CHR3-CH(NH2)-CH2-CO-, insbesondere -NH-CH(Cyclohexylmethyl)-CH(NH2)-CH2-CO-("DACP"; abgeleitet von 3.4-Diamino-5-cyclohexyl--NH-CH(CH2CH2-Cyclohexyl)-CHpentansäure), (NH2)-CH2-CO-("DACH": abgeleitet 3.4von Diamino-6-cyclohexylhexansäure), -NH-CH-(IsobutyI)-CH(NH2)-CH2-CO-("DAMH"; aboeleitet von 3.4-Diamino-6-methylheptansäure) oder -NH-CH(Benzyl)-CH(NH2)-CH2-CO-("DAPP": abgeleitet von 3,4-Diamino-5-phenylpentansäure).

Die Gruppe W besitzt mindestens ein chirales Zentrum. In den Gruppen X, R⁶ und D können weitere chirale Zentren vorhanden sein. Die Verbindungen der Formel I können daher in verschiedenen - optisch-inaktiven oder optisch-aktiven - Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle

diese Formen. Falls W -NH-CHR³-CR²-CH₂-CO-mit R⁴ = (H, OH) oder (H, NH₂) bedeutet, sind die 3S-Hydroxy-4S-amino-Enantiomeren bzw. 3S.4S-Diamino-Enantiomeren bevorzugt. Wenn bei der Bezeichnung von Einzelsubstanzen nichts anderes angegeben ist, beziehen sich die Abkürzungen AHCP, AHCH, Sta, AHPP, DACP, DACH, DAMH und DAPP immer auf die 3S.4S-Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln la bis II ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen, worin jedoch

in la

X H, BOC oder R^o-CH(CH₂C₆H₅)-CO-bedeutet; in lb

X BOC bedeutet:

in Ic

Z Gly, His, Phe-Gly oder Phe-His bedeutet:

in Id

Z Phe-Gly oder Phe-His bedeutet:

in le

Z Phe-His bedeutet:

in If

-NR2-CHR3-CR4-(CHR5),-CO-(= W) AHCP bedeutet;

in Ig

E abwesend ist;

in Ih

R⁶ H bedeutet;

in li

X H. BOC oder R^o-CH(CH₂C₆H₅)-CO-. Z Gly, His, Phe-Gly oder Phe-His.

W AHCP.

R6 H bedeuten und .

E abwesend ist:

in lj

X BOC.

Z Phe-His oder Phe-Gly,

W AHCP.

R⁶ H bedeuten und

E abwesend ist.

in Ik

X BOC und

Z Phe-Gly oder Phe-His bedeuten:

in II

X Rº-CH(CH2C6H5)-CO-und

Z Gly oder His bedeuten.

Insbesondere sind bevorzugt Verbindungen der Teilformeln:

I' sowie la' bis II', die den Formeln I sowie la bis II entsprechen, worin jedoch

D -CH2-CHOH-CH2OH, -p-C6H4-SO2NH2 oder

3-R⁵-5-R¹⁰-6-R¹¹-7-R¹²-8-R¹²-3H-chinazolin-4-on-2-yl-CHR⁸-bedeutet;

l' sowie la bis II', die den Formeln I sowie la bis II entsprechen, worin jedoch

D -CH2-CHOH-CH2OH bedeutet:

I' sowie la' bis II', die den Formeln I sowie la bis II entsprechen, worin jedoch

D -p-C6H2-SO2NH2 bedeutet;

I" sowie la" bis II", die den Formeln I sowie la bis II entsprechen, worin jedoch

D 3-R⁹-5-R¹⁰-6-R¹¹-7-R¹²-8-R¹³-3H-chinazolin-4-on-2-yI-CHR⁸-,

R8 H, Alkyl mit 1-4 C-Atomen oder Benzyl, R9 H oder NH₂. R10 und R13 H, R11 H oder SO₂NH₂ und R12 H oder CI bedeuten:

1º sowie laº bis llº, die den Formeln I sowie la bis II entsprechen, worin jedoch

D 3H-Chinazolin-4-on-2-yl-CHR[®]-oder 3-Amino-3H-chinazolin-4-on-2-yl-CHR[®]-und

R⁸ H. Alkyl mit 1-4 C-Alomen oder Benzyl bedeu-

5 I⁰⁰ sowie la⁹⁰ bis II⁰⁰, die den Formeln I sowie la bis II entsprechen, worin jedoch

D 3H-Chinazolin-4-on-1-yl-CHR $^{\rm B}$ -oder 3-Amino-3H-chinazolin-4-on-2-yl-CHR $^{\rm B}$ -und

R8 sek.-Butyl oder isobutyl bedeuten.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; ferner EP-A-45665, EP-A-77028, EP-A-77029, EP-A-81783) beschrieben sind, und zwar unter Reak-

zungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I um-

setzt.

Vorzugsweise werden die Verbindungen der Formel I erhalten, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, oder durch Hydrogenolyse in Freiheit

13

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber an Stelle einer oder mehrerer freier Amino-und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino-und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die an Stelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber an Stelle einer His-Gruppe eine N(im)-R¹⁵-His-Gruppe (worin R¹⁵ eine Aminoschutzgruppe bedeutet, z. B. BOM oder DNP) enthalten, oder solche der Formel X-Z-NR²-CHR³-CH(NHR¹⁵)-(CHR⁵)_n-CO-E-NR⁶-D.

Ferner sind Ausgangsstoffe bevorzugt, die an Stelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z. B. solche der Formel X-Z-NR²-CHR³-CHOR¹⁶-(CHR⁵)_n-CO-E-NR⁶-D, worin R¹⁶ eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino-und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an einer anderen Stelle des Moleküls duchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-(z. B. DNP), Aralkoxymethyl-(z. B. BOM) oder Aralkylgruppen (z. B. Benzyl, 4-Nitrobenzyl, Triphenylmethyl). Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entlernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-6 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verlahren in weitestem Sinne aufzulassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-. Aryloxycarbonyl-und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für deranige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl. Propionyl. Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, ETOC, 2.2.2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Jodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl. FMOC. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind DNP und BOM. ferner CBZ, FMOC, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ebenfalls aligemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an einer anderen Stelle des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl-oder Acylgruppen, lerner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionstolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, p-Nitrobenzoyi, p-Toluolsulfonyi und Acetyl, wobei Benzyl und Acetyl besonders bevorzugt sind.

Die als Ausgangsstoffe zu verwendenden funktionellen Derivate der Verbindungen der Formel I können nach üblichen Methoden der Aminosäureund Peptidsynthese hergestellt werden, wie sie z.
B. in den genannten Standardwerken und Patentanmeldungen beschrieben sind, z.B. auch nach der
Festphasenmethode nach Merrifield.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit Trifluoressigsäure oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzoloder p-ToluoIsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure. Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie Dimethylformamid (DMF), halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. Trilluoressigsäure wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9: 1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumlemperatur).

Die BOC-Gruppe kann z. B. bevorzugt mit 40 %iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid oder

mit etwa 3 bis 5 n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5-bis 20%igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°. Eine Abspaltung der DNP-Gruppe gelingt z. B. auch mit einer etwa 3-bis 10%igen Lösung von 2-Mercaptoethanol in DMF/Wasser bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. BOM, CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5-bis 10 %igem Pd-C in Methanol bei 20-30°.

Verbindungen der Formel I können auch durch direkte Peptidsynthese aus einer Carbonsäure-(Formel II) und einer Aminkomponente (Formel III) erhalten werden. Als Carbonsäurekomponenten eignen sich z. B. solche der Teilformeln X-Z-OH, X-Z-W-OH oder X-Z-W-E-OH, als Aminkomponenten solche der Teillormeln H-W-E-NR6-D, H-E-NR6-D oder H-NR6-D. Die Peptidbindung kann aber auch innerhalb der Gruppe Z bzw. E geknüpft werden: dabei wird eine Carbonsäure der Formel X-Z1-OH bzw. H-Z-W-E1-OH mit einer Aminoverbindung der Formel H-Z2-W-E-NR6-D bzw. H-E2-NR6-D umgesetzt, wobei Z' + Z^2 = Z bzw. E' + E^2 = E ist. Dabei arbeitet man zweckmäßig nach üblichen Methoden der Peptid-Synthese, wie sie z. B. in Houben-Weyl, 1.c., Band 15/II, Seiten 1 bis 806 (1974) beschrieben sind.

Die Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, z. B. eines Carbodiimids wie DCCI oder Dimethylaminopropylethyl-carbodiimid, ferner Propanphosphonsäureanhydrid (vgl. Angew.Chem. 92. 129 (1980)). Diphenylphosphorylazid oder Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin. in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und 40, vorzugsweise zwischen 0 und 30°.

An Stelle von II bzw. III können auch geeignete reaktionslähige Derivate dieser Stolfe in die Reaktion eingesetzt werden, z. B. solche, in denen reaktive Gruppen intermediär durch Schutzgruppen blockiert sind. Die Aminosäurederivate III können z. B. in Form ihrer aktivierten Ester verwendet werden, die zweckmäßig in situ gebildet werden. z. B.

durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Ausgangsstofie der Formeln II und III sind großenteils bekannt. Solern sie nicht bekannt sind, können sie nach bekannten Methoden, z. B. den oben angegebenen Methoden der Peptidsynthese und der Abspaltung von Schutzgruppen, hergestellt werden.

Gewünschtenfalls kann in einer Verbindung der Formel I eine lunktionell abgewandelte Aminound/oder Hydroxygruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse nach einer der oben beschriebenen Methoden in Freiheit gesetzt werden.

So kann insbesondere eine Verbindung der Formel I. worin X von H verschieden ist, in eine Verbindung der Formel I (X = H) umgewandelt werden, zweckmäßig durch Hydrogenolyse, falls X = CBZ ist, sonst durch selektive Solvolyse. Falls X = BOC ist, kann man z. B. mit HCl in Dioxan bei Raumtemperatur die BOC-Gruppe abspalten.

Weiterhin können z. B. Ketoverbindungen der Formel I (R 4 = 0) zu Verbindungen der Formel I (R 4 = (H, OH)) reduziert werden, beispielsweise mit einem komplexen Metallhydrid wie NaBH $_4$, das nicht gleichzeitig die Peptid-Carbonylgruppen reduziert, in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol bei Temperaturen zwischen elwa -10 und +30°.

Ketoverbindungen der Formel I (R⁴ = 0) können auch durch reduktive Aminierung in Verbindungen der Formel I (R⁴ = H, NH₂) übergeführt werden. Man kann ein-oder mehrstufig reduktiv aminieren. So kann man z. B. die Ketoverbindung mit Armoniumsalzen, z. B. Ammoniumacetat, und NaCNBH₃ behandeln, vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem Alkohol wie Methanol bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 50°, insbesondere zwischen 15 und 30°. Weiterhin ist es möglich, die Ketoverbindung zunächst mit Hydroxylamin in üblicher Weise in das Oxim zu überführen und dieses, z. B. durch katalytische Hydrierung an Raney-Nickel, zum Amin zu reduzieren.

Weiterhin ist es möglich, einen Rest D durch Behandeln mit veresternden, solvolysierenden oder reduzierenden Mitteln in einen anderen Rest D umzuwandeln. So kann man eine Säure verestern, z. B. mit Hille eines Alkohols der Formel A-OH oder eines Diazoalkans. z. B. Diazomethan, oder man kann einen Ester zur entsprechenden Säure verseifen, z. B. mit wäßrig-dioxanischer Natronlauge bei Raumtemperatur. Ferner kann man z. B. einen Rest R³ = NH² durch Behandeln mit reduzierenden Mitteln in einen Rest R² = H überführen, zweckmäßig mit Raney-Nickel in einem Alkohol wie Isopropanol bei Temperaturen zwischen 20 und 120°.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbeden-

kliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwelelsäure, Salpetersäure. Halogenwasserstollsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure. Phosphorsäuren wie Onhophosphorsäure. Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein-oder mehrbasige Carbon-, Sulfon-oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure. Pimelinsäure. Fumarsäure. Maleinsäure. Milchsäure. Weinsäure. Äplelsäure. Benzoesäure. Salicylsäure. 2-oder 3-Phenylpropionsäure. Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan-oder Ethansullonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure. Ethandisulfonsäure, Benzolsulfonsäure. p-Toluolsulfonsäure. -disullonsäuren, Naphthalin-mono-und schwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger-oder Hilfsstoff und, lalls erwünscht, zusammen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human-oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale oder rektale) oder parenterale Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalations-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine. Sojalecithin, Kohlehydrate wie Lactose oder Slärke, Magnesiumstearat, Talk, Cellulose. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten. Dragees, Kapseln, Sirupe, Sätte oder Tropfen; von Interesse sind speziell Lacktabletten und Kapseln mit magensaftresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur rektalen Anwendung dienen Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässerige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate. Für die Applikation als Inhalations-Spray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgasgemisch (z. B. Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen

sein können, z. B. Ethanol, Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Innalatoren verablolot werden. Die neuen Verbindungen können auch Ivophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisien sein und/oder Hilfsstoffe Konservierungs-, Stabilisierungs-und/oder Netzmittel. Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes. Puffersubstanzen, Farbund/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Die erlindungsgemäßen Substanzen werden in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Peptiden, insbesondere aber in Analogie zu den in der EP-A-77028 beschriebenen Verbindungen verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 100 mg und 30 g. insbesondere zwischen 500 mg und 5 g pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 2 und 600 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit. Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gill. Die parenterale Applikation ist bevorzugt.

Vor-und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich. Wasser hinzu, neutralisiert, extrahiert mit Ether oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und oder Kristallisation. $\{\alpha\} = \{\alpha\}_0^{20}$ in Methanol, C = 1.

Beispiel 1

Ein Gemisch von 978 mg 2-[1S-(3S-Hydroxy-4S-(N-tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-N(imi)-(2.4-dinitrophenyl)-L-histidyl-amino)-5-cyclohexylpentanoylamino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on ["2-[1S-(BOC-Phe-imi-DNP-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on": erhältlich durch Reaktion von BOC-Leu-OH mit Anthranitsäuremethylester zu 2-(BOC-Leu-amino)-benzoesäuremethylester (Öl). Umsetzung mit Hydrazinhydrat zu 2-(1S-BOC-amino-3-methylbutyl)-3-amino-3H-chinazolin-4-on (F. 110-115° (Zers.); [a] -47.1°). 5 Std. kochen mit Raney-Ni in tsopropanol unter Bildung von 2-(1S-BOC-amino-3-methylbu-

tyl)-3H-chinazolin-4-on (F. 215° (Zers.); [a] -48.5°). Abspaltung der BOC-Gruppe mit 4n HCI in Dioxan zu 2-(1S-Amino-3-methylbutyl)-3H-chinazolin-4-on (Dihydrochlorid, F. 275° (Zers.); $\{\alpha\}$ -28.4°), Reaktion mit BOC-AHCP-OH/DCCI/HOBt zu 2-(1S-BOC-AHCP-amino-3-methylbutyl)-3H-chinazolin-4-on. Abspaltung der BOC-Gruppe und Kondensation mit BOC-imi-DNP-His-OH zu 2-(1S-BOC-imi-DNP-His-AHCP-amino-3-methylbutyl)-3H-chinazolin-4-on, erneute Abspaltung der BOC-Gruppe und Reaktion mit BOC-Phe-OH], 2 g 2-Mercaptoethanol, 20 ml DMF und 20 ml Wasser wird unter Rühren bei 20° mit wäßriger Na₂CO₂-Lösung auf pH 8 eingestellt und 2 Std. bei 20° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 2-[1S-(3S-Hydroxy-4S-(N-tert.butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-histidyl-amino)-5cyclohexylpentanoylamino)-3-methylbutyl]-3H-["2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCPchinazolin-4-on amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on"], F. 147-149°.

Analog erhält man durch Spallung der entsprechenden imi-DNP-Derivate:

3-(BOC-Phe-His-AHCP-IIe-amino)-propan-1.2-diol, F. 180-182°
3-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-propan-1.2-diol 2-(BOC-Phe-His-AHCP-IIe-amino)-ethansulfonamid, F. 182°
2-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-ethansulfonamid o-(BOC-Phe-His-AHCP-IIe-amino)-benzolsulfonamid o-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolsulfonamid m-(BOC-Phe-His-AHCP-IIe-amino)-benzolsulfonamid m-(BOC-Phe-His-AHCP-IIe-amino)-benzolsulfonamid

Nº-(BOC-Phe-His-AHCP-IIe)-sulfanilamid, F. 182° Nº-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu)-sulfanilamid, F. 146p-(BOC-Phe-His-AHCP-IIe-aminomethyl)benzolsulfonamid, F. 227° p-[2-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-ethyl]benzolsulfogamid o-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)benzolsulfonsäure-N-methylamid o-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)benzolsulfonsäure-N-methylamid m-(BOC-Phe-His-AHCP-IIe-amino)benzolsullonsäure-N-methylamid m-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)benzolsullonsäure-N-methylamid p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)benzolsullonsäure-N-methylamid, F. 157° p-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)benzolsullonsäure-N-methylamid o-(BOC-Phe-His-AHCP-IIe-amino)benzolsullonsäure-N,N-dimethylamid

o-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)banzolsullonsäure-N,N-dimelhylamid
m-(BOC-Phe-His-AHCP-lle-amino)benzolsullonsäure-N,N-dimelhylamid
m-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)benzolsullonsäure-N,N-dimelhylamid
p-(BOC-Phe-His-AHCP-lle-amino)benzolsullonsäure-N,N-dimelhylamid, F. 168°
p-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)benzolsullonsäure-N,N-dimelhylamid

o-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-lle-amino)benzolsulfonamid o-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)benzolsulfonamid m-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Ile-amino)benzolsulfonamid m-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)benzolsulfonamid p-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-IIe-amino)-20 benzolsulfonamid p-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)benzolsullonamid o-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Ile-amino)benzolsulfonsäure-N-methylamid o-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)benzolsulfonsäure-N-methylamid m-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-lle-amino)benzolsulfonsäure-N-methylamid m-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-30 benzolsullonsäure-N-methylamid p-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Ile-amino)benzolsulfonsäure-N-methylamid p-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)benzolsulfonsäure-N-methylamid o-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-lle-amino)benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid o-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)benzolsullonsäure-N.N-dimethylamid

5-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-furan-2sulfonamid
5-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-furan-2sulfonamid
5-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-thiophen-2sulfonamid
5-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-thiophen-2sulfonamid
5-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-thiophen-3sulfonamid

m-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-IIe-amino)-

m-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-

p-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-

p-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-

benzolsullonsäure-N.N-dimethylamid

benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid

benzolsullonsäure-N,N-dimethylamid

benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid

F.

21

5-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-thiophen-3sulfonamid 2-(BOC-Phe-His-AHCP-lle-amino)-pyridin-5sulfonamid 2-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-pyridin-5sultonamid p-(BOC-Phe-His-AHCP-lle-amino)-benzamid. p-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzamid p-(BOC-Phe-His-AHCP-lle-amino)benzolphosphonsäure-diamid p-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)benzolphosphonsäure-diamid

2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCF-amino)-ethyl]-3Hchinazolin-4-on 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-ethyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on [erhältlich über 2-(BOC-Alaamino)-benzoesäuremethylester (F. 110-112*)) 2-(1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2-methylpropyl)-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2-methylpropyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on. F. 127° [erhältlich uber 2-(BOC-Val-amino)-benzoesäuremethylester (F. 151-155°)] 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on, F. 120° [Zers.; erhältüber 2-(1S-BOC-amino-2S-methylbutyl)-3amino-3H-chinazolin-4-on (F. 110-115°; [o] -41.9°) 2-(1S-Amino-2S-methylbutyl)-3-amino-3Hchinazolin-4-on (F. 105° (Zers.); [a] -4.4°] 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on, F. 125-128°

2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2-phenylethyl]-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2-phenylethyl)-3-amino-3H-chinazolin-4-on. F. 198° [erhältlich über 2-(BOC-Phe-amino)-benzoesäuremethylester (F. 145-147°)] 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-6-sultamoyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-6-sulfamoyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-6-sulfamoyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-6-sulfamoyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on

2-[1S-(N-(2-Pyrrolidine-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl)-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Pyrrolidino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3Hchinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Pyrrolidino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on

2-[1S-(N-(2-Pyrrolidino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl}-3-amino-3Hchinazolin-4-on 2-1S-(N-(2-Piperidino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Piperidino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3Hchinazolin-4-on 2-(1S-(N-(2-Piperidino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Piperidino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3Hchinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Morpholino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on 15 2-[1S-(N-(2-Morpholino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl}-3-amino-3Hchinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Morpholino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on 20 2-[1S-(N-(2-Morpholino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl}-3-amino-3Hchinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Benzyl-hexanoyl)-His-AHCP-amino)-2Smethylbutyl]-3H-chinazolin-4-on 2-(1S-(N-(2-Benzyl-hexanoyl)-His-AHCP-amino)-2Smethylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on 2-(1S-(N-(2-Benzyl-hexanoyl)-His-AHCP-amino)-3methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Benzyl-hexanoyl)-His-AHCP-amino)-3methylbutyl}-3-amino-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Butoxy-3-phenyl-propionyl)-His-AHCPamino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Butoxy-3-phenyl-propionyl)-His-AHCPamino)-2S-methylbutyl}-3-amino-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Butoxy-3-phenyl-propionyl)-His-AHCPamino)-3-methylbuty!]-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Butoxy-3-phenyl-propionyl)-His-AHCPamino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on 2-{1S-(N-(2-Butylthio-3-phenyl-propionyl)-His-

22

chinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Butylthio-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Butylthio-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3Hchinazolin-4-on

AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on

2-[1S-(N-(2-Butylthio-3-phenyl-propionyl)-His-

AHCP-amino)-2S-methylbutyl)-3-amino-3H-

Beispiel 2

Man löst 1 g 2-{1S-(BOC-Phe-(imi-BOM-His)-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3Hchinazolin-4-on [F. 146°; [a] -37.2°; erhältlich aus 2-(1S-Amino-2S-methylbutyl)-3-amino-3H-BOC-Phe-(imi-BOM-His)chinazolin-4-on und

AHCP-OH] in 15 ml Methanol, hydriert an 0,5 %ig. Pd-C bei 20° und 1 bar bis zum Stillstand, filtriert, damptt ein und erhält 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on, F. 120° (Zers.).

Analog erhält man durch Spaltung der entsprechenden imi-BOM-Derivate die übrigen in Beispiel 1 angegebenen Verbindungen sowie ferner:

p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)benzolsulfonsäure-anilid p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)benzolsulfonsäure-(o-sulfamoyl-anilid) p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)benzolsulfonsäure-(p-sulfamoyl-anilid) p-(BOC-Phe-His-AHCP-fle-amino)benzolsulfonsäure-N-(2-thienyl)-amid p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)benzolsulfonsäure-N-(2-thiazolyl)-amid p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)benzolsulfonsäure-N-(3-isoxazolyl)-amid p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)benzolsulfonsäure-N-(5-methyl-3-isoxazolyl)-amid p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)benzolsulfonsäure-N-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)amid p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)benzolsulfonsäure-N-(4-pyridyl)-amid p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)benzolsulfonsäure-N-(2-pyrimidinyl)-amid, F. 192° p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)benzolsulfonsäure-N-(4-methyl-2-pyrimidinyl)-amid p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)benzolsulfonsäure-N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)benzolsulfonsäure-N-(2.6-dimethyl-4-pyrimidinyl)-

Beispiel 3

amid.

Eine Lösung von 4,58 g 3-(H-Gly-AHCP-Ileamino)-propan-1,2-diol ·[erhältlich durch, Reaktion von BOC-Gly-AHCP-OH mit 3-(H-Ile-amino)-propan-1,2-diol zu 3-(BOC-Gly-AHCP-Ile-amino)-propan-1,2-diol und Abspaltung der BOC-Gruppe] in 60 ml CH₂Cl₂ wird mit 1.01 g N-Methylmorpholin versetzt. Unter Rühren gibt man 2,65 g BOC-Phe-OH. 1,35 g HOBt und eine Lösung von 2.06 g DCCl in 50 ml CH₂Cl₂ hinzu, rührt 14 Std. bei 4°, filtriert den ausgeschiedenen Dicyclohexylharnstoff ab und dampft das Filtrat ein. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-IIe-amino)-propan-1,2-diol. F. 104-106°.

Beispiel 4

Analog Beispiel 3 erhält man aus BOC-Phe-Gly-OH und N'-(H-AHCP-Leu)-sulfanilamid das N'-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Leu)-sulfanilamid, F. 142-144°.

Analog erhält man

N'-(BOC-Phe-Gly-AHCP-lle)-sulfanilamid N'-(POA-Phe-Abu-AHCP-Leu)-sulfanilamid N'-(ETOC-Phe-Ada-AHCP-Leu)-sulfanilamid N'-(IPOC-Phe-Ala-AHCP-Leu)-sulfanilamid N'-(CBZ-Phe-Cal-AHCP-Leu)-sulfanilamid Nº-(Acetyl-Phe-(N-im-Methyl-His)-AHCP-Leu)sulfanilamid N*-(ETNC-Phe-lle-AHCP-Leu)-sulfanilamid N'-(IPNC-Phe-Leu-AHCP-Leu)-sulfanilamid N⁴-(MC-Phe-tert.-Leu-AHCP-Leu)-sullanilamid N'-(PBB-Phe-Met-AHCP-Leu)-sulfanilamid N'-(4-Phenylbutyryl-Phe-@Nai-AHCP-Leu)-20 sullanilamid N4-(2-Benzyl-3-phenylpropionyl-Phe-&Nal-AHCP-Leu)-sulfanilamid N'-(Morpholinoacetyl-Phe-BAla-AHCP-Leu)sulfanilamid, F. 192° N*-{2-(2-Phenylethyl)-4-phenylbutyryl-Phe-Nbg-

N*-[2-(2-Phenylethyl)-4-phenylbutyryl-Phe-Nbg-AHCP-Leu]-sulfanilamid
N*-[2-(2-Naphthylmethyl)-4-phenylbutyryl-Phe-Nle-AHCP-Leu]-sulfanilamid
N*-[Propionyl-Phe-(N-Me-His)-AHCP-Leu]-sulfanilamid
N*-[Butyryl-Phe-(N-Me-Phe)-AHCP-Leu]-

N*-[Butyryl-Phe-(N-Me-Phe)-AHCP-Leu]sulfanilamid N*-(Isobutyryl-Phe-Phe-AHCP-Leu)-sulfanilamid N*-(Cyclopentylcarbonyl-Phe-Pro-AHCP-Leu)-

sulfanilamid
N*-(Cyclohexylcarbonyl-Phe-Ser-AHCP-Leu)sulfanilamid

N⁴-(Benzoyl-Phe-Thr-AHCP-Leu)-sulfanilamid N⁴-(Phenyla etyl-Phe-Tic-AHCP-Leu)-sulfanilamid N⁴-(2-Phenylpropionyl-Phe-Trp-AHCP-Leu)sulfanilamid

N'-(3-Phenylpropionyl-Phe-Tyr-AHCP-Leu)-sulfanilamid

5 N°-(2-p-Fluorphenylpropionyl-Phe-Val-AHCP-Leu)sulfanilamid.

Beispiel 5

Analog Beispiel 3 erhält man aus BOC-Phe-Gly-AHCP-OH und N⁴-(H-Leu)-sulfanilamid das N⁴-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Leu)-sulfanilamid, F. 142-144°.

F.

ss Analog erhält man:

N°-(80C-Phe-&Ala-AHCP-Leu)-sulfanilamid. 196°

N'-(BOC-Phe-Gly-AHCP-lie)-sullanilamid 5-(BOC-Phe-Gly-AHCP-lle-amino)-thiophen-3-2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2methylpropyl]-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2methylpropyl)-3-aminc-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2Smethylbutyl]-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCF-amino)-2Smethylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on. F. 115° 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyi]-3-amino-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2-phenylethyl]-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2-phenylethyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2Smethylbutyl]-6-sullamoyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2Smethylbutyl]-3-amino-6-sulfamoyl-7-chlor-3Hchinazolin-4-on 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-6-sullamoyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl}-3-amino-6-sullamoyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on 2-(BOC-Phe-Giy-AHCP-IIe-aminomethyI)-3Hchinazolin-4-on 2-(BOC-Phe-Gly-AHCP-lle-aminomethyl)-3-amino-3H-chinazolin-4-on, F. 188° 2-[1S-(N-(2-Pyrrolidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Pyrrolidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3Hchinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Pyrrolidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Pyrrolidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3Hchinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Piperidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Piperidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3Hchinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Piperidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Piperidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3Hchinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Morpholino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on 2-[15-(N-(2-Morpholino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3Hchinazolin-4-on

2-[1S-(N-(2-Morpholino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCF-amino)-3-methylbutyl}-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Morpholino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on

2-[1S-(N-(2-Benzyl-hexanoyl)-Gly-AHCP-amino)-2Smethylbutyl]-3H-chinazolin-4-on 2-(15-(N-(2-Benzyl-hexanoyl)-Gly-AHCP-amino)-25methylbutyl)-3-amino-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Benzyl-hexanoyl)-Gly-AHCP-amino)-3methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Benzyl-hexanoyl)-Gly-AHCP-amino)-3methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Butoxy-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCPamino)-2S-methylbutyl}-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Butoxy-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCPamino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on 2-(1S-(N-(2-Butoxy-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-20 amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on 2-I1S-(N-(2-Butoxy-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCPamino)-3-methylbutyl}-3-amino-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Butylthio-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Butylthio-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3Hchinazolin-4-on 2-[1S-(N-(2-Butylthio-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on

2-(1S-(N-(2-Butylthio-3-phenyl-propionyl)-Gly-

AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-

Beispiel 6

chinazolin-4-on

Analog Beispiel 3 erhält man aus BOC-Phe-Gly-AHCP-lle-OH und 3-(H-Met-amino)-propan-1,2-diol das 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-lle-Met-amino)-propan-1,2-diol.

Beispiel 7

Analog Beispiel 3 erhält man aus BOC-Phe-Gly-AHCP-lle-OH und 3-Aminopropan-1,2-diol das 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-lle-amino)-propan-1,2-diol, F. 104-106°.

Analog erhält man:

3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Abu-amino)-propan-1.2-diol 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ala-amino)-propan-1.2-diol 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Cal-amino)-propan-1.2-diol 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-His-amino)-propan-1.2-diol 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Leu-amino)-propan-1.2-diol 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Met-amino)-propan-1.2-diol 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Nle-amino)-propan-1.2-diol 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Phe-amino)-propan-1.2-diol

28

3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Trp-amino)-propan-1,2-diol 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Tyr-amino)-propan-1,2-diol 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Val-amino)-propan-1,2-diol 3-(BOC-Phe-Gly-AHCH-Ile-amino)-propan-1,2-diol 3-(BOC-Phe-Gly-Sta-Ile-amino)-propan-1,2-diol 3-(BOC-Phe-Gly-AHPP-Ile-amino)-propan-1,2-diol

Beispiel 8

Eine Lösung von 1 g 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on in 20 ml 4n HCl in Dioxan wird 30 Min. bei 20° gerührt und dann eingedampft. Man erhält 2-[1S-(H-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on.

Analog erhält man durch Spaltung der entsprechenden BOC-Derivate:

3-(H-Phe-Gly-AHCP-lle-amino)-propan-1,2-diol 3-(H-Phe-His-AHCP-lle-amino)-propan-1,2-diol N*-(H-Phe-Gly-AHCP-Leu)-sulfanilamid N*-(H-Phe-His-AHCP-Leu)-sulfanilamid

2-[1S-(H-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on
2-[1S-(H-Phe-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on
2-[1S-(H-Phe-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on

Beispiel 9

Man löst 1 g 2-{1S-(CBZ-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl}-3H-chinazolin-4-n in 15 ml Ethanol, hydriert an 0.5 g 10 %ig. Pd-C bei 20° und 1 bar 3 Std. lang, filtriert, damptt ein und erhält nach chromatographischer Reinigung 2-{1S-(H-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl}-3H-chinazolin-4-on.

Beispiel 10

Eine Lösung von 826 mg 2-[1S-(3-Oxo-4S-BOC-Phe-His-amino-5-cyclohexylpentanoylamino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on und 1,43 g NA₂CO₃ . 10 H₂O in 5 ml Methanol und 5 ml Wasser wird mit 70 mg Hydroxylaminhydrochlorid versetzt und 14 Std. bei 20° gerührt. Das ausgefallene Oxim wird abfiltriert, getrocknet, in 10 ml Methanol gelöst und an 0,5 g Raney-Ni bei 20° und 5 bar hydriert. Man filtriert den Katalysator ab. dampft das Filtrat ein, trennt das erhaltene Gemisch an Kieselgel und erhält 2-[1S-(3S-Amino-4S-BOC-Phe-His-amino-5-cyclohexylpentanoylamino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on ["2-[1S-(BOC-Phe-His-amino-15-cyclohexylpentanoylamino)]

Phe-His-DACP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on"]; daneben erhält man das 3R-Amino-Epimere.

Analog erhält man aus den entsprechenden Oxoverbindungen:

2-[1S-(BOC-Phe-His-DACH-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on
2-[1S-(BOC-Phe-His-DAMH-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on
2-[1S-(BOC-Phe-His-DAPP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on.

15 Beispiel 11

30

40

50

55

Eine Lösung von 1 g 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on in 500 ml Isopropanol wird mit 0,5 g isopropanol-feuchtem Raney-Nickel versetzt und 5 Std. gekocht. Man filtriert, dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on, F. 147-149°.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen.

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat in 4 l zweitach destilliertem Wasser wird mit 2n Salzsäure auf pH 6.5 eingestellt, steril filtriert und in Injektionsgläser abgefüllt. Man Iyophilisiert unter sterilen Bedingungen und verschließt steril. Jedes Injektionsglas enthält 500 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 50 g 2-[1S-(BOC-Rhe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on mit 10 g Sojalecithin und 140 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 250 mg Wirkstoff.

Ansprüche

1. Aminosäurederivate der Formel I

X-Z-NR²-CHR³-CR⁴-(CHR⁵)_n-CO-E-NR⁶-D

worin

X H. R'-O-C_mH_{2m}-CO-, R'-C_mH_{2m}-O-CO-, R'-

 C_mH_{2m} -CO-,R¹-SO₂-oder (R¹-C_mH_{2m}-(T)_x-C_tH_{2t})-L-(R7-CpH2p)-C1H21-CO-.

29

0 bis 4 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Abu, Ada, Ala, BAla, Arg, Asn, Asp, Bia, Cal, Dab, Gln, Glu, Gly, His, N(im)-Alkyl-His, lle, Leu, tert.-Leu, Lys, Met, aNal, &Nal, Nbg, Nie, Orn, Phe. Pro. Ser. Thr. Tic. Trp Tyr und Val.

0-bis 2 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Abu, Ala, Cal, His, Ite, Leu, Met, NIe, Phe, Trp, Tyr und Val.

-CH2-CHOH-CH2OH, -C2H22-SO2-R14, einen D durch eine oder zwei R14-SO2-Gruppen oder eine R14-CO-Gruppe oder eine (R14)2-PO-Gruppe und gegebenenfalls zusätzlich durch ein Hal-Atom substituierten Phenyl-CyHzy-, Furyl-CyHzy-, Thienyl-CyHzy-oder Pyridyl-CyHzy-Rest oder

R1, R3, R7 und R8

ieweils H. A. Ar. Ar-alkyl, Het. Het-alkyl. unsubstituiertes oder ein-oder mehrfach durch A. AO und/oder Hal substituiertes Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Cycloalkylalkyl mit 4-11 C-Atomen, Bicycloalkyl oder Tricycloalkyl mit jeweils 7-14 C-Atomen, Bicycloalkylalkyl oder Tricycloalkylalkyl mit jeweils 8-18 C-Atomen.

R2, R5 und R6 jeweils H oder A.

R4 (H, OH), (H, NH₂) oder = O.

Rº. H, NH2, NHA oder NA2.

R10, R11, R12 und R13

jeweils H. Hal, OH, OA, NH2, SH, SA, SOZNH2. CF1, CN, COOH oder COOA.

OH, OA, NH2, NHA, NA2, NHCycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, N(Cycloalkyl)₂ mit 6-14 C-Atomen, Pyrrolidino, Piperidino, Hexahydroazepino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperazino, N-A-Piperazino, NHAr oder NHHel,

CH oder N.

O. S. NH oder NA.

1 oder 2.

m, p, r und t jeweils 0, 1, 2, 3, 4 oder 5,

0 oder 1,

0. 1 oder 2.

2, 3, 4, 5 oder 6

unsubstituiertes oder ein-oder mehrfach durch A. AO, Hal, CF3, OH, H2NSO2 und/oder NH2 substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naph-

einen gesättigten oder ungesättigten 5oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest mit 1-4 N-, O-und/oder S-Atomen, der mit einem Benzolring kondensiert und/oder ein-oder mehrlach durch A. AO, Hai, CF₃, HO, O₂N, Carbonylsauerstoff, H₂N, HAN, A2N, ACNH, AS, ASO, ASO2, HOOC, AOOC, . CN, H2NCO, H2NSO2, ASO2NH, Ar, Ar-alkenyl, Hydroxyalkyl und/oder Aminoalkyl mit jeweils 1-8 C-Atomen substituiert sein kann und/oder dessen Nund/oder S-Heteroatome auch oxydiert sein können.

Hal F. Cl, Br oder J.

20

A-CO-, Ar-CO-oder A-NH-CO-, Ac

·alkyieine Alkylengruppe mit 1-4 C-Atomen und

Alkyl mit 1-8 C-Atomen bedeuten,

worin lerner an Stelle einer oder mehrerer -NH-CO-Gruppen auch eine oder mehrere -NA-CO-Gruppen stehen können,

sowie deren Salzę.

a) 2-[1S-(BOC-Phe-itis-AHCP-amino)-2S-methyl)butyl]-3H-chinazolin-4-on;

2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2Sb) methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on;

2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3c) methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on;

d) 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on.

3. Verfahren zur Herstellung eines Aminosäurederivats der Formel I sowie von seinen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man es aus einem seiner funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden

Mittel in Freiheit setzt oder daß man eine Carbonsäure der Formel II

X-G'-OH II

worin G'

- (a) Z1.
- (b) Z. (c) Z-W.
- (d) Z-W-E¹.
- (e) Z-W-E

und

W -NR2-CHR3-CR4-(CHR5),-CO-bedeuten

mit einer Aminoverbindung der Formel III

H-G² III

worin

G2

- (a) -Z2-W-E-NR6-D.
- (b) -W-E-NR6-D,
- (c) -E-NR6-D.
- (d) E2-NR6-D.
- (e) -NR6-D,

E1 + E2 zusammen E und

Z1 + Z2 zusammen Z bedeuten

umsetzt.

und daß man gegebenenfalls in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Aminound/oder Hydroxygruppe durch Behandeln mit solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mitteln in Freiheit setzt und/oder zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, R⁴ = (H. OH) oder (H. NH₂) ein Aminoketosäurederivat der Formel I, R⁴ = O, reduziert oder reduktiv aminiert und/oder einen Rest D durch Behandeln mit veresternden, solvolysierenden oder reduzierenden Mitteln in einen anderen Rest D umwandelt und/oder eine Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 1 und/oder eines ihres physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger-oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt.

- Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
- Verwendung von Verbindungen der Formel I oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 7. Verwendung von Verbindungen der Formel I oder von deren physiologisch unbedenklichen Satzen bei der Bekämpfung der reninabhängigen Hypertension oder des Hyperaldosteronismus.

15

20

25

30

35

40

45

50

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:
☐ BLACK BORDERS
☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
☐ FADED TEXT OR DRAWING
☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

OTHER:

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.